Der Wert eines Antihistaminicums in der Prämedikation

Elisabeth Heim

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546015_0085

AUS DER ANAESTHESIEABTEILUNG

(Vorstand: Professor Dr.A. Doenicke)

DER CHIRURGISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr.F. Holle

"Der Wert eines Antihistaminicums in der Prämedikation"

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt

und einer Hohen Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt

von

Elisabeth Heim

aus Kempten/Allgäu

München 1972

Gedruckt mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität München

Referent: Prof. Dr.A. DOENICKE

Korreferent: Prof. Dr.F. HOLLE

Dekan: Prof. Dr.W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Juli 1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS – und FOTODRUCK FRANK oHG
8000 München 2 · Gabelsbergerstr. 15 · Tel.: 2 80 90 90

Meinen E l t e r n

in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

I. Einleitung

II. Aufgabenstellung

Definition allergischer und anaphylaktischer Reaktionen

A l l g e m e i n e r T e i l

III. Histamin

1. Vorkommen, Lokalisation und pharmakologische Wirkung.
2. Mastzellen.
3. Histaminliberatoren.
4. Therapie der anaphylaktoiden Reaktionen.

S p e z i e l l e r T e i l

IV. Methodik der Auswertung

V. Ergebnisse

1. Anaphylaktoide Reaktionen bei Narkosen ohne Tavegil-prämedikation.
2. Narkosen mit Tavegilprämedikation bei bekannter allergischer Diathese.
3. Narkosen mit anaphylaktoiden Reaktionen trotz Tavegil-prämedikation.
4. Wirksamkeit der Prophylaxe mit Prednisolon.

VI. Diskussion

1. Prophylaktische Wirksamkeit von Antihistaminica.
2. Mögliche Ursachen für "Tavegilversager".
3. Bedeutung einer allergischen Diathese für das Auftreten anaphylaktoider Reaktionen.

VII. Zusammenfassung

VIII. Literaturverzeichnis

I. EINLEITUNG

In dem Artikel "Histamine in Anaesthesia", der 1962 im British Journal of Anaesthesia von P. MURPHY veröffentlicht wurde, versucht der Verfasser die Umstände aufzuzeigen, bei denen der Anästhesist mit einer Histaminausschüttung zu rechnen hat (44). MURPHY kommt zu dem Schluß, daß in der Anästhesie nur nach Injektion von Morphin und Curare beim Asthmatiker mit Zwischenfällen zu rechnen sei, die durch eine Histaminausschüttung bedingt sind.

Diese Anschauung hat sich in den letzten 9 Jahren gründlich geändert. Der Arzneimittelschock, ein auch in der Anästhesie seit langem bekannter Zwischenfall, ist, wie neueste Untersuchungen zeigen, auf eine massive Freisetzung von Histamin oder sog. H-Substanzen zurückzuführen (59). Die Arzneimittelunverträglichkeit und ihre schwerste Form, der Arzneimittelschock, ist immer ein unvorhersehbares Ereignis. Um Schaden am Patienten zu verhindern, zwingen die veröffentlichten Zwischenfälle dazu, deren Pathogenese möglichst genau zu klären, sich ständig der Möglichkeit eines Arzneimittelschocks bewußt zu sein, und, wenn möglich, sogar prophylaktische Maßnahmen zu treffen.

II. AUFGABENSTELLUNG

Auf Grund verschiedener Veröffentlichungen (3, 23, 24, 37) und eigener Beobachtungen (67) über "allergische" Unverträglichkeitsreaktionen nach Injektion des intravenösen Kurznarkotikums Epontol^{R}, wurde an der Anästhesieabteilung der Chirurgischen Poliklinik der Universität München ab 8. Dezember 1968 prophylaktisch bei jedem Patienten 8 Minuten vor Einleitung der Narkose das Antihistaminicum Tavegil^{R} (Neclastinum) in einer Dosis von 2 mg intravenös injiziert.

DOENICKE (9) wählte Tavegil, erstens, da es eines der wenigen intravenös injizierbaren Antihistaminica ist und zweitens, da es einen sehr guten und spezifischen Antihistamineffekt hat, wie im Tierexperiment und beim Menschen nachgewiesen werden konnte (55, 73).

In der folgenden Arbeit soll nun anhand von 3000 Narkosejournalen geprüft werden, ob und in welchem Ausmaß eine prophylaktische Gabe dieses Antihistaminicums Überempfindlichkeitsreaktionen bei Narkosen verhindert.

Zunächst aber soll über den Mechanismus der Überempfindlichkeitsreaktion und weiterhin über Histamin als Mediatorstoff, seine Freisetzung und seine Wirkung gesprochen werden.

Definition des Begriffes "Anaphylaktoide Reaktion".

Überempfindlichkeitsreaktionen, die im allgemeinen Sprachgebrauch häufig als Allergie bezeichnet werden, müssen genau definiert werden.

Seit dem Beginn der Allergielehre wird immer wieder betont, daß die Pathogenese der allergischen Reaktion durch 3 Stadien gekennzeichnet ist (51):

1. Primärkontakt mit dem Allergen
2. Latenzzeit (Entwicklung der Sensibilisierung)
3. Allergische Erfolgsreaktionen bei Verabreichung geringster Antigenmengen, wobei die pharmakologischen Eigenschaften des Antigens für das klinische Bild ohne Bedeutung sind.

Wenn nicht alle Kriterien erfüllt sind, kann man nicht von einer allergischen Reaktion sprechen. Im Besonderen gilt dies für die Differenzierung zwischen Arzneimittelallergie und anaphylaktoiden Nebenwirkungen von Medikamenten.

Bei anaphylaktoiden Reaktionen werden auf chemischem Weg, ohne Zwischenschaltung eines Antigen-Antikörperkomplexes, biogene Amine aus ihren Speichern freigesetzt und es resultieren ähnliche klinische Erscheinungen wie sie bei einer allergischen Reaktion auftreten würden.

In Tabelle 1 sind die wesentlichen Unterschiede zwischen allergischen und anaphylaktoiden Reaktionen aufgezeigt.

	anaphylaktisch	anaphylaktoid
Reaktion beim Primärkontakt	-	+
Latenzzeit nach Primärkontakt	+	-
Vorhandensein von Antikörpern	+	-
Dosisabhängigkeit	-	+

Tabelle 1: Gegenüberstellung der Kriterien von anaphylaktischen und anaphylaktoiden Reaktionen (51).

A l l g e m e i n e r T e i l:

III. Histamin als Überträgersubstanz allergischer und anaphylaktoider Reaktionen.

Bei beiden Reaktionen wird - zwar durch verschiedene Mechanismen - im Organismus Histamin freigesetzt. Es ist die wichtigste Mediatorsubstanz. Sowohl beim Hund (10), beim Meerschweinchen (17, 60), bei der Ratte (43), beim Kaninchen (39) wie auch beim Menschen (58) wurde nach Sensibilisierung bei Zusatz des betreffenden Antigens im Vollblut oder im Gewebe eine Substanz isoliert, die mittels chemischer und biologischer Nachweismethoden als Histamin identifiziert wurde. Indirekt wurde die Rolle des Histamins als Überträgersubstanz dadurch bewiesen, daß vor Auslösung eines anaphylaktischen Schocks bei sensibilisierten Tieren ein starker Histaminliberator injiziert wurde, die Reaktion verlief danach wesentlich milder, vor allem kam es nicht zu solch heftigen Kreislaufreaktionen - die Histaminspeicher waren ja entleert (71) Histamin ist zwar der wichtigste, nicht aber der einzige Überträgerstoff bei allergischen und auch bei anaphylaktoiden Reaktionen.

In Tierversuchen wurde 5-Hydroxy-Tryptamin (45), Plasmakinine und SRS (slow reacting substance) (50) nachgewiesen, ein Stoff, der am isolierten Meerschweinchendarm trotz Anwesenheit von Antihistaminica langsame Kontraktionen auslöst. Die-

se Substanzen werden wegen ihrer Histamin-ähnlichen Wirkung als H-Substanzen bezeichnet. Sie treten nur bei einigen Spezies auf, beim Menschen konnten sie als Überträgerstoffe anaphylaktoider Reaktionen noch nicht nachgewiesen werden.

Lokalisation von Histamin

Histamin ist in den Organismen von Reptilien, Säugetieren und beim Menschen ubiquitär verbreitet. In den Mastzellen und den basophilen Leukozyten einerseits und in den Nichtmastzellspeichern andererseits, ist das biogene Amin lokalisiert. Zu den Nichtmastzellspeichern zählen die Endothelien kleiner Gefäße, die perikapillären Zellen (57), die enterochromaffinen Zellen - jedoch nicht beim Menschen (33), die Nachbarzellen mukoider Drüsen, die peripheren Nervenfasern und die Thrombozyten (vor allem beim Kaninchen).

Aus all diesen Zellen kann Histamin freigesetzt werden. Bei der allergischen Sofortreaktion und bei der anaphylaktoiden Reaktion sind es jedoch hauptsächlich die Mastzellen und die basophilen Leukozyten, aus denen Histamin freigesetzt wird. Die Mastzelldegranulierung gilt ja geradezu als Maß einer Histaminfreisetzung. HAYE konnte in einer Studie am Menschen zeigen, daß auch die basophilen Leukozyten bei allergischen Sofortreaktionen und bei Applikation histaminliberierender Substanzen einen Degranulationsprozeß durchmachen.

Es soll nun kurz auf die Mastzelle und den wahrscheinlichen Mechanismus ihrer Degranulation eingegangen werden.

Die Mastzelle

Die Mastzellen - von Paul EHRLICH entdeckt - sind Bindegewebszellen, die im Zytoplasma Granula enthalten, die sich mit basischen Farbstoffen metachromatisch anfärben. Mastzellen sind in den meisten Organen nachweisbar, in der Magenwand (34), in den oberen Schichten der Cutis und entlang der kleinen Gefäße. Beim Embryo sind sie nur spärlich vorhanden. Seit den Untersuchungen von RILEY, WEST und GRAHAM ist bekannt, daß der größte Teil des Gewebehistamins in den Mastzellen enthalten ist. Mit histochemischen Methoden konnten SCHAUER und WERLE das Histamin in den Granula nachweisen (56). Außerdem ist in den Granula auch Heparin enthalten. Da Heparin in vitro Histamin bindet, ist es wahrscheinlich, daß Histamin in den Granula als Histamin-Heparin-Komplex in inaktiver Vorstufe vorliegt. Histamin ist in den Mastzellen nicht nur gespeichert, es wird dort auch gebildet.

Das auffälligste Merkmal der Mastzelle ist, daß sie ihre Granula ausstoßen kann. Sowohl thermische Einflüsse, Bakterien und deren Toxine als auch der Antigen-Antikörper-Komplex und chemische Histaminliberatoren führen zu einer Degranulation von Mastzellen und damit zu einer Histaminfreisetzung. Zusammen mit Histamin kann auch Heparin frei-

gesetzt werden, eine Beeinflussung der Blutgerinnung im anaphylaktischen Schock und nach Injektion von Histaminliberatoren ist bisher jedoch nur beim Hund beobachtet worden (46). Tritt nun eine allergische Reaktion vom Soforttyp auf oder wird im Experiment ein Histaminliberator appliziert, so findet man folgende morphologische Veränderungen an der Mastzelle:

Bei starker Histaminfreisetzung werden die Zellen völlig zerstört, neue Mastzellen bilden sich aus undifferenzierten Bindegewebszellen, bei weniger intensiver Histaminliberation zeigt sich eine Schwellung, Vakuolisierung und Degranulation (62). Diese nicht irreversibel veränderten Zellen haben die Fähigkeit zur Regranulation. Die Wiederauffüllung des Mastzelldepots nimmt wegen der geringen Umsatzrate des Mastzellhistamins aber mehrere Wochen in Anspruch (34, 53).

Der biochemische Mechanismus der Mastzelldegranulierung ist noch nicht ganz geklärt. Einige Autoren halten einen reinen Austausch von basischen Stoffen im Sinne eines Ionenaustauschmechanismus gegen den Histamin-Heparin-Komplex für möglich, da es in der Hauptsache basische Verbindungen sind, die zu einer Histaminfreisetzung führen. Diese These ist jedoch wenig wahrscheinlich (56). UVNÄS und HÖGBERG wie auch RAAB postulieren einen enzymatischen Vorgang. Dafür spricht die Beeinflussung der Histaminliberation durch den pH-Wert,

die Temperatur, das Ionenmilieu, sowie durch NH_2- oder SH-Gruppen hemmende Enzymblocker. Ein zellwandständiges Ferment, wahrscheinlich eine Phospholipase, wird durch bestimmte Substanzen wie z.B. compound 48/80, einem starken Histaminliberator, aktiviert. Die Zellwandpermeabilität wird dadurch so verändert, daß es zu einer Ausstoßung der Granula kommt.

Histaminsynthese

Histamin ist das Decarboxilierungsprodukt von Histidin. Das induzierbare Enzym Histidindecarboxylase katalysiert die Decarboxilierung. Dieser Vorgang ist durch verschiedene Medikamente beeinflussbar, z.B. durch Corticosteroide. Das Enzym Leuzinaminopeptidase liefert das Substrat für die HDC, indem es mit relativ hoher Geschwindigkeit Histidin aus Peptiden abspaltet. Beide Enzyme sind ebenfalls in den Granula der Mastzelle nachweisbar (56).

Histaminliberatoren

Das erste Beispiel einer Histaminfreisetzung durch ein Pharmakon, das basische Gruppen enthält, wurde von ALAM angegeben (1). Er konnte nachweisen, daß Curare in vivo beträchtliche Mengen von Histamin in der Skelettmuskulatur des Hundes freisetzt. Weitere Forschungen zeigten, daß eine große Anzahl von organischen, basisch reagierenden Verbindungen Histamin aus nicht sensibilisierten Geweben liberiert. Zu

diesen Substanzen gehören zahlreiche, in der Medizin verwandte Pharmaka, wie z.B. Atropin, einige Antibiotika, Chloroquin und Relaxantien.

PATON (46) kam zu dem Schluß, daß eine Histaminfreisetzung dann auftritt, wenn mehrere basische Gruppen in einem Molekül in bestimmtem Abstand vorhanden sind. Diese basischen Gruppen können sein: Amine, Amide, Guanidinderivate wie auch N-haltige heterocyclische Verbindungen. Ist nur eine basische Gruppe im Molekül, dann bedarf es noch einer polaren Gruppe im aromatischen Ring (21). Eine zu geringe oder zu starke Basizität verhindert die Histaminfreisetzung. Je größer und komplexer ein Molekül gebaut ist, desto leichter bewirkt es eine Degranulation von Mastzellen und Blutbasophilen.

Die klassischen Histaminliberatoren, die hauptsächlich im Tierexperiment verwendet werden, sind compound 48/80 und L 1935. Compound 48/80, ein Kondensationsprodukt aus p-Methoxyphenyl-äthyl-methylamin und Formaldehyd, wurde von PATON zum erstenmal im Experiment verwendet. Es setzt Histamin bei nahezu allen Spezies, allerdings mit unterschiedlicher Intensität, frei. Von systemischer Verabreichung am Menschen wird in der Literatur noch nicht berichtet. LECOMTE injizierte Versuchspersonen den Histaminliberator L 1935, ein substituiertes Butylamin. Dies war der erste Versuch am Menschen, die Wirkung eines Histaminliberators auf den ge-

samten Organismus und nicht nur auf ein einzelnes Organ oder einen bestimmten Körperteil zu beobachten.

Pharmakologische Wirkungen von Histamin

Welche Symptome verursacht die Injektion eines Histaminliberators beim Menschen?

LECOMTE kommt zu dem Schluß, daß die Symptome nahezu identisch sind mit denen einer exogenen Histaminzufuhr (30). Der Unterschied besteht lediglich im Zeitpunkt des Auftretens und im Stärkegrad der Symptome. Die Histaminfreisetzung durch chemische Histaminliberatoren benötigt eine gewisse Zeit, während bei einer exogenen Histaminzufuhr die Symptome schon während oder sofort nach der Injektion auftreten. Mc INTOSH spricht beim Hund von einer "delayed depressor response" und meint damit die um ca. 30 Sekunden verzögerte Blutdrucksenkung nach Injektion eines Histaminliberators im Vergleich zu einer exogenen Histaminzufuhr.

Beim wachen Patienten kommt es zu Juckreiz, Hitzegefühl im Kopf und Hals, es tritt ein Beklemmungsgefühl mit Schwindel, Übelkeit, Brechreiz, Darmkoliken und häufig schwerer Atemnot auf. Objektiv wahrnehmbar sind eine Rötung des Gesichtes und des oberen Thoraxbereiches, in schweren Fällen ein generalisiertes Exanthem, Oedembildung im Gesicht und an den Schleimhäuten, wobei der Glottisbereich natürlich die gefährlichste Lokalisation darstellt. Immer ist mit der

Histaminausschüttung ein Blutdruckabfall, der meist von einer Tachykardie begleitet wird, verbunden. Als weitere Komplikation kann ein Bronchospasmus auftreten. Eine histaminbedingte Hyperkaliämie kann die Schocksituation zusätzlich verschlechtern. All diese Erscheinungen können, wie nachstehende Abbildung nach DOENICKE zeigt, über eine Hypotension zum Kreislaufstillstand und weiterhin zum irreversiblen Herzstillstand führen.

Histaminfreisetzung kann führen zu:

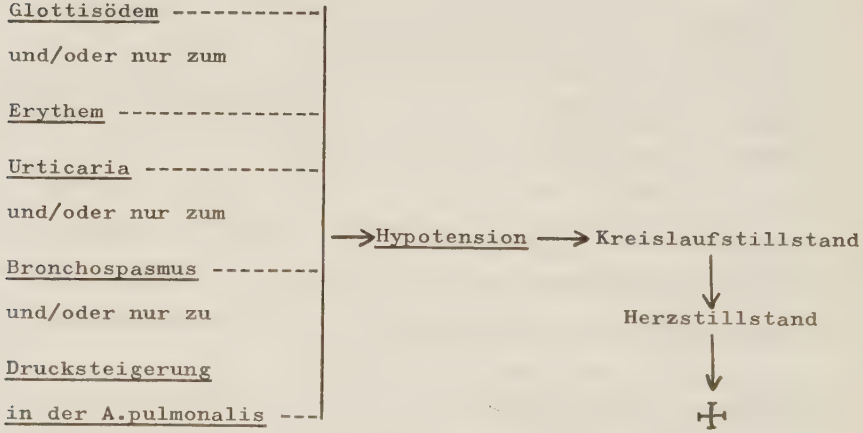


Abb. 1: Schematische Darstellung der Symptome bei einer Histaminfreisetzung. Im Mittelpunkt steht die Hypotension (nach A.DOENICKE und W.LORENZ) (9).

In Narkose sind natürlich die subjektiven Symptome nicht nachweisbar, nur objektive Zeichen weisen auf eine Ausschüttung von Histamin oder H-Substanzen hin: Flush oder plötzlich auftretendes Exanthem, Oedeme, Bronchospasmus und natürlich ein steiler Blutdruckabfall.

Die Pathogenese der oben aufgeführten Erscheinungen ist nur zum Teil geklärt. Flush und Urticaria sind bedingt durch eine Dilatation und gesteigerte Permeabilität im Kapillarbereich. Eine konstriktorische Wirkung auf die glatte Muskulatur der Bronchiolen wie auch eine Oedembildung in der Bronchialschleimhaut sind Ursache des histaminbedingten Bronchospasmus. Als Ursache für die Hypotension werden in der Literatur verschiedene Mechanismen diskutiert.

Hauptsächlich 4 Faktoren sind für die Kreislaufwirkung des Histamins verantwortlich (54):

1. Die Wirkung auf die glatte Muskulatur der Arteriolen und Venolen.
2. Die Wirkung auf die arteriellen Lungengefäße.
3. Eine direkte Wirkung am Herzen.
4. Die Freisetzung von Adrenalin aus der Nebenniere.

MAUTNER und PICK sehen in der Verengerung der arteriellen Lungengefäße und einem damit verbundenen verminderten Zufluß zum linken Herzen die Hauptursache der Blutdrucksenkung (38). DALE und LAIDLAW beobachteten zwar ebenfalls eine Konstriktion der Lungengefäße, sie sahen dies jedoch nicht als Hauptfaktor der histaminbedingten Hypotension an (7). Nach ihrer Theorie spielt die Herabsetzung des peripheren Widerstandes im Gefäßsystem die Hauptrolle.

In neueren Untersuchungen an Katzen konnte FELIX zeigen, daß im Vordergrund die Konstriktion der Lungenarterien mit einer Dilatation der Venen des Niederdrucksystems steht (14). Nach selektiver Histamin-Injektion in den rechten Vorhof sank der Blutdruck sofort, noch ehe Histamin in den großen Kreislauf gelangen konnte. Gleichzeitig mit der Hypotension trat eine Konstriktion der Art.pulmonalis auf. Eine zusätzliche Konstriktion im Bereich der Gefäße des Intestinaltraktes verhindert einen zu starken Blutdruckabfall. Auch klinische Beobachtungen bei massiver Histaminfreisetzung ließen auf eine Konstriktion der Art. pulmonalis - die Symptome gleichen denen einer Lungenembolie - schließen (40).

Es muß betont werden, daß die Intensität der Histaminwirkung im Organismus abhängig ist von der Applikationsstärke, d.h. Dosis pro Zeiteinheit. Dies gilt für exogene Zufuhr von Histamin im Experiment ebenso, wie für die Applikation

von Pharmaka, die Histamin freisetzen können. Dies ist e i n Grund dafür, warum DOENICKE und andere Autoren keine "Schußinjektion", sondern eine Injektionszeit von ca. 40 sec. für 400 mg Epontol empfehlen.

Pharmaka, die in der Anästhesie verwendet werden und zu anaphylaktoiden Reaktionen führen.

1. Intravenöse Narkotika

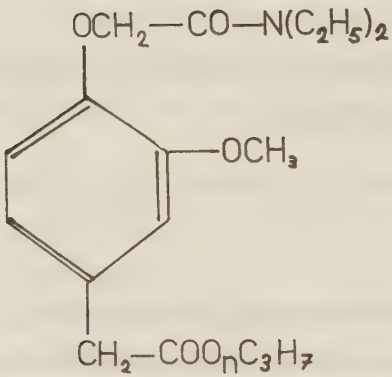
a) Epontol^{R}

In der Chirurgischen Poliklinik der Universität München wird das intravenöse Ultrakurznarkotikum Epontol^{R} seit ca. 6 Jahren routinemäßig sowohl für Kurznarkosen als auch als Einleitungsnarkotikum für Inhalationsnarkosen verwendet.

Der narkotisch wirksame Bestandteil des Epontols ist das Phenoxyessigsäurederivat Propanidid (3-methoxy-4-(N,N-diäthylcarbamoylmethoxy)-phenyl-essigsäure-n-propylester).

Bis 1967 war Propanidid gelöst in dem Lösungsvermittler Cremophor EL. Jetzt liegt Epontol als kolloidale Lösung des Propanidid in 20 % Micellophor * ORPE (oleum ricini polyoxyaethylat Elberfeld),

verschiedenen Salzen und Wasser vor. Micellophor entspricht dem hydrophoben Anteil von Cremophor EL.



PROPANIDID

(Epontol^{R})

Einige in der letzten Zeit veröffentlichte Berichte über zum Teil sehr ernstverlaufende Komplikationen führten zu einer kritischen Prüfung der bisher mit Epontol gewonnenen Erfahrungen. 1969 diskutierten führende Anästhesisten in einem Podiumgespräch über die Gefahren und Komplikationen der Propanididnarkose. 74 % der gemeldeten Nebenwirkungen boten das Bild einer "allergischen" Reaktion. Diese "allergi-

schen" Reaktionen unterschiedlicher Stärke traten sowohl bei der ersten Propanidid-Injektion als auch nach wiederholter Applikation auf (11).

In der folgenden Tabelle sind in der Literatur veröffentlichte "allergische" Komplikationen nach Epontol aufgeführt. Natürlich sind dort nicht alle bei Propanididnarkosen aufgetretenen Zwischenfälle registriert, die Dunkelziffer ist wie bei allen Arzneimittelnebenwirkungen sehr hoch.

Die dramatischen Zwischenfälle, die berichtet werden, sind in ihrem Ablauf sehr ähnlich: Epontol-Injektion, 2 - 8 Minuten nach der Injektion Ausbildung eines generalisierten Exanthems, Blutdruck nicht mehr meßbar, Pulslosigkeit, häufig Bronchospasmus oder Oedembildung. Diese Symptome lassen natürlich sofort an Histamin als verantwortliches "Schockgift" denken. Da die Zwischenfälle auch bei Erstinjektion auftreten und da auch leichter verlaufende Reaktionen, allein mit Ausbildung eines Flush bekannt sind, wurde vermutet, daß Epontol beim Menschen als Histaminliberator wirkt. Schon seit der tierexperimentellen Prüfung des Ultrakurznarkotikums war bekannt, daß der Lösungsvermittler Cremophor EL beim Hund Histamin freisetzt (75). Beim Menschen sind Untersuchungen über Histaminfreisetzung durch Pharmaka selten durchgeführt worden. DOENICKE und

	An-zahl	1.In-jektion	Mehr-fach-inj.	Schock	Exa-them	Oe-deme	Juck-reiz	Haut-tests	Exitus letalis
Beck(3)	1		+	+	+			neg.	
Fa.Bayer (37)	2	+		+					+
	1		+				+		
	1		+	+		+			
	1		+	+					+
	1		+	+	+		+		+
Lawin(29)	1		+	+	+		+		
	1	+			+				
	1	+		+					
	1		+	+			+		+
Michel(41)	3	+			+				
Podlesch u. Zindler(48)	1		+	+					
Prinzhorn (49)	1	+			+			neg.	
Spiess u. Doenicke (67)	4	+		+	+		+		
Manz u. Frank(37)	1		+	+	+	+			
	1		+	+	+			pos.	
	1	+		+	+				+
Johns(23)	1		+	+	+			pos.	
Radney(52)	1	+		+	+				
Danne-mann(8)	1		+	+	+				
	1		+	+	+				
	1	+		+			+		
Kay(24)	1	+		+	+				
	1		+	+	+		+		
Meyer-Burgd.(40)	11			+			+		

Tabelle 2 : Zusammenstellung der bisher bekanntgewordenen Todesfälle u fragl. allergischen Reaktionen im Zusammenhang mit Epontöl. (Abgeändert nach R.Manz)

LORENZ versuchten, in Versuchen an freiwilligen Versuchspersonen über die Rolle des Epontol als Histaminliberator Klarheit zu bekommen. Als Nachweis-Methoden dienten die Histaminbestimmungen im Vollblut nach SHORE (65), im Plasma nach LORENZ et. al (32), die Bestimmung der Magensaftsekretion und Säuremenge und die Messung des Blutdruckes.

Mit ihren Versuchen konnten DOENICKE und LORENZ nachweisen, daß beim Menschen die narkotisch wirksame Substanz des Epontols, das Propanidid, und nicht das Lösungsmittel Histamin freisetzt (9).

b) Thiopental

Das 1934 von LUNDY in die praktische Anästhesie eingeführte Thiobarbiturat ist wohl das insgesamt am längsten und häufigsten verwendete Kurz- und Einleitungsnarkotikum. Im Verhältnis zur Häufigkeit seiner Anwendung werden Narkosekomplikationen recht selten berichtet, doch auch nach Thiopental sind sehr ernst verlaufende "anaphylaktische" Reaktionen aufgetreten, wie Tabelle 3 zeigt.

Die meisten Zwischenfälle nach Thiopental waren nach mehrfachen Thiopentalnarkosen aufgetreten. Meist waren nach 5 - 6 Narkosen schon leichte Unverträglich-

	Anzahl	1.Injektion	Mehrfachinj.	Schock	Exanthem	Oedeme	Juckreiz	Hauttests	Exitus letalis
Strunk (69)	1		+	+	+			+	
Currie (6)	1		+	+	+		+	+	
Hayword (20)	1	+		+	+		+	+	
Kivalo (28)	1	+		+	+		+	neg.	
Peterkin (47)	1		+		+		+	neg.	
Moore (42)	1				+	+			
Warren (72)	1				+		+	neg.	
List (31)	1	+		+	+		+	neg.	
Carrie (5)	1		+	+	+		+	+	

Tabelle 3: Zusammenstellung der bisher bekanntgewordenen fraglichen allergischen Reaktionen bei der Applikation von Thiopental

keitsreaktionen zu verzeichnen, bei jeder weiteren Thiopentalnarkose nahm die Intensität der Erscheinungen zu. Das Auftreten eines Schocks mit generalisiertem Exanthem nach Mehrfachinjektion einer Substanz läßt natürlich an die Ausbildung einer Allergie denken. Meist konnten jedoch keine Antikörper nachgewiesen werden, was, wie CARRIE betont, bei Arzneimittel-Allergien sowieso recht selten der Fall ist.

Könnte nicht eine chemische Histaminliberation zumindest Ursache eines Teiles der Zwischenfälle sein, zumal auch nach Erstinjektion (31) "anaphylaktische" Reaktionen bekannt wurden? In der Tat konnten DOENICKE und LORENZ in ihren Versuchen zeigen, daß auch Thiopental, zwar nicht mit der Intensität des Propanidid, so doch beträchtliche Mengen an Histamin freisetzt (9).

2. Muskelrelaxantien

a) Curarederivate

Seit ca. 30 Jahren ist bekannt, daß Muskelrelaxantien der Curaregruppe auf chemischem Wege Histamin freisetzen (1). Schon mancher Zwischenfall ist auf die histaminliberierende Wirkung von Curare zurückgeführt worden. In den vergangenen Jahren fanden zu-

nehmend halb- und vollsynthetische Muskelrelaxantien vom nicht depolarisierenden Wirkungstyp Eingang in die anästhesiologische Praxis. Ihre neuromuskulär-blockierende Wirkung gilt im Vergleich zu den älteren Präparaten als spezifischer, d.h. Nebenwirkungen treten gegenüber der Hauptwirkung zurück.

Setzen nun diese neueren Relaxantien ebenfalls Histamin frei? SEEGER versuchte mit den Relaxantien d-Tubocurarin, Dimethyl-d-tubocurarin, Toxiferin, Diallylnortoxiferin und Gallamin eine degranulierende Wirkung an Rattenmastzellen nachzuweisen (62). In diesen Versuchen erweist sich d-Tubocurarin als stärkster Histaminliberator. Toxiferin, Dimethyl-d-tubocurarin und Diallylnortoxiferin lösen erst in wesentlich höherer Dosis eine Degranulation aus. Gallamin führte bei Rattenmastzellen zu keiner Histaminfreisetzung. Diese tierexperimentellen Befunde lassen nur mit Vorbehalt Rückschlüsse auf die Verhältnisse beim Menschen zu, da die Aktivität der Histaminliberatoren speziesabhängig variiert. In früheren Versuchen konnte SEEGER zeigen, daß diese Relaxantien, beim Menschen intracutan injiziert, zu Erythem und Quaddelbildung führen (63). HAINWORTH berichtet von der Ausbildung eines Schocks mit generalisiertem Exanthem bei einer 39-jährigen Frau mit allergischer Diathese (19). Als

auslösende Ursache wird eine Mischung aus 15 mg d-Tubocurarin und 80 mg Gallamin angegeben. Intracutane Tests fielen bei diesen Pharmaka positiv aus. Eine Testung mit Thiopental, das bei der Patientin als Einleitungsnarkotikum verwendet wurde, war negativ.

Da die Relaxantien in Kombination mit intravenösen Narkotika verabreicht werden, kann es auch zu einem additiven Effekt in Bezug auf eine Histaminfreisetzung und damit eventuell zu einem Narkosezwischenfall kommen.

b) Succinylcholin

In der Literatur wird häufig darauf verwiesen, daß Succinylcholin im Gegensatz zu Relaxantien der Curaregruppe kein Histamin freisetzt. Daher sei es das ideale Relaxans bei Patienten mit Asthma oder allergischer Diathese. Die seltenen Unverträglichkeitsreaktionen nach Succinylcholin-Injektionen zeigen sich meist als verlängerte Apnoe, die auf einen verminderten Gehalt des Plasmas an Pseudocholinesterase zurückzuführen ist. Einzelne Berichte über Unverträglichkeitsreaktionen weisen jedoch typisch "allergische" Symptome auf. Eine Histaminliberation könnte die Ursache dafür sein.

	An-zahl	1.In-jektion	Mehr-fach-inj.	Schock	Exan-them	Oedeme	Juck-reiz	Haut-tests	Exitus letalis
Jerums (22)	1 1	+	+	+ +	+ +		+	+	
Smith (66)	1							+	Broncho-spasmus
Kepes (25)	1	+		+	+	+			
Fellini (13)	1 1	+						+	Broncho-spasmus

Tabelle 4 : Zusammenstellung der bisher bekanntgewordenen fraglichen allergischen Reaktionen bei der Applikation von Succinylcholin.

JERUMS berichtet von einer 26-jährigen Patientin, bei der zweimal nach Injektion von je 50 mg Succinylcholin ein Schock mit generalisiertem Exanthem und nachfolgender Cyanose auftrat (22). Bei der zweiten Injektion trat als weitere Komplikation ein Bronchospasmus auf. Bei allen in der Tabelle 4 aufgeführten Patienten lag eine allergische Diathese vor. Die dabei festgestellten positiven Intracutantests lassen jedoch nicht ohne weiteres auf eine Bildung von Antikörpern schließen, da intracutan injiziertes Succinylcholin zu einer lokal begrenzten Histaminliberation führen kann. Die Ausbildung von Erythem und Quaddel täuscht dann das Bild eines positiven Pricktestes vor, wobei jedoch im Agardiffusionstest oder im Prausnitz-Küstner'schem Versuch keine Antikörper vom Typ der Reagine nachweisbar sind. Genaue Untersuchungen mit Histaminbestimmung im Vollblut und im Plasma und mit Bestimmung der Magensaftsekretion müssen klären, ob Succinylcholin ein chemischer Histaminliberator oder ob eine Antikörperbildung die Ursache von "allergischen" Reaktionen nach Succinylcholin ist.

3. Weitere, während einer Narkose verwendete Pharmaka

a) Atropin

Nach Injektion von Atropin oder Hyoscin wurden Urticaria und Oedeme des Gesichtes, der Zunge und der Uvula beobachtet (15, 63).

b) Kontrastmittel

Intraoperativ verabreichte Kontrastmittel können ebenfalls auslösende Ursache eines anaphylaktoiden Schocks während der Narkose sein (59).

c) Plasmaexpander

Die Plasmaexpander aus der Dextranreihe können ebenfalls zu einem anaphylaktoiden Schock während der Narkose führen. Dextran ist ein Polysaccharid, das von Bacterium Leuconostoc mesenteroides vom Typ B 512 synthetisiert wird. Durch Hydrolyse werden Bruchstücke von geringerem Molekulargewicht (ca. 70 000) erhalten, die in wässeriger Lösung als Plasmaexpander Verwendung finden.

Dextran ist nicht in die Gruppe der basischen Histaminliberatoren einzureihen. GIERTZ faßt einige Substanzen mit relativ hohem Molekulargewicht (Dextran,

Polyvinylpyrrolidin, Tween, Anaphylatoxin), die ebenfalls Histamin liberieren, zusammen (17). Der Mechanismus der Histaminfreisetzung ist allerdings ein anderer als der der basischen Histaminliberatoren. Die makromolekularen Histaminliberatoren setzen nur bei bestimmten Tierspezies, meist nur bei einer einzigen, Histamin, teilweise zusammen mit Serotinin, frei. Sie sind daher für diese Spezies sehr giftig, während sie von allen anderen Tierarten auch in hohen Dosen vertragen werden. Dextran ist ein ausgesprochenes Schockgift bei der Ratte, während es beim Hund keinerlei pathologische Erscheinungen hervorruft. Bei Polyvinylpyrrolidin liegen die Verhältnisse gerade umgekehrt (17).

Auch beim Menschen sind wiederholt "allergische" Reaktionen während Dextran-Infusionen beobachtet worden. Vom leichten Flush, Urticaria und Rhinitis vasomotorica bis zum ausgeprägten anaphylaktoiden Schock traten alle Symptome einer Histaminfreisetzung auf (2, 4, 16, 64, 68).

Therapie der anaphylaktoiden Reaktionen

Alle oben aufgeführten Pharmaka können während einer Narkose zu dem Bild eines lebensbedrohenden anaphylaktoiden Schocks führen. Eine rasche und sinnvolle Thera-

pie ist notwendig, um den letalen Ausgang dieser Zustände zu verhindern.

Die Therapie richtet sich in erster Linie gegen das Kreislaufversagen mit rascher Volumenauffüllung, Bekämpfung der metabolischen Azidose und Beatmung mit reinem Sauerstoff.

Adrenalin und die B-Rezeptoren stimulierenden Derivate Orciprenalin und dessen Isomeres Isoprenalin wirken als funktionelle Histaminantagonisten sowohl am Gefäßsystem als auch an der glatten Muskulatur der Bronchiolen und des Verdauungstraktes. Beim ausgeprägten anaphylaktoiden Schock sind diese Pharmaka oft lebensrettend.

Die direkte dilatierende Wirkung der Theophyllinpräparate an der Bronchialmuskulatur ist bei Auftreten eine Bronchospasmus oft sehr nützlich.

Calziumionen wirken spasmolytisch auf die glatte Muskulatur und antiödematös, indem sie die Zellpermeabilität herabsetzen.

Corticosteroide haben beim anaphylaktoiden Schock mehrere Angriffspunkte:

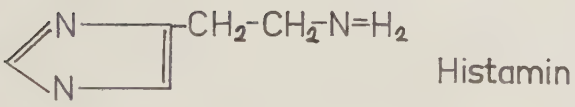
1. Sie hemmen die Induktion der Histidindecarboxylase im Bereich der Endothel- und perikapillären Zellen und verhindern dadurch eine zusätzliche Neubildung von Histamin.

2. Die Corticosteroide sensibilisieren die adrenergen Erfolgszellen für die Katecholamine.

3. Durch ihre antiexudativen und antiphlogistischen Eigenschaften wirken die Corticosteroide als funktionelle Antagonisten am Gefäßendothel.

Seit die Rolle des Histamins als Überträgersubstanz bei allergischen Reaktionen bekannt war, hat es nicht an Versuchen gefehlt, seine Auswirkungen im Organismus durch spezifisch wirkende Antagonisten zu verhindern. Die Darstellung der ersten Antihistaminica durch BOVET und STAUB liegt nun schon 30 Jahre zurück.

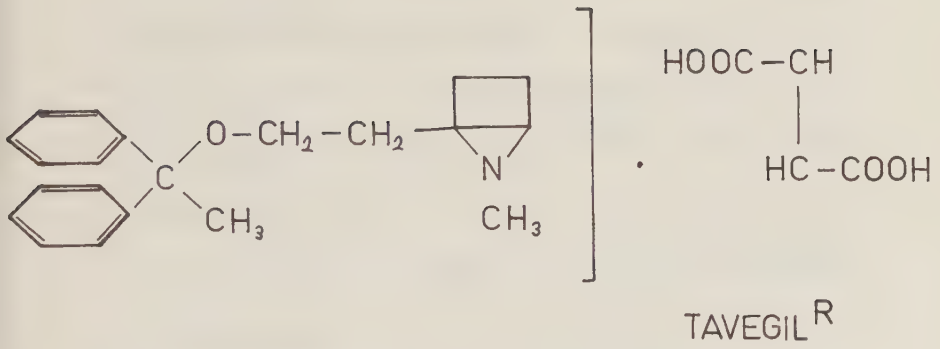
Antihistaminica stellen eine Gruppe chemischer Substanzen dar, deren Formel mit wenigen Ausnahmen als Kern ein substituiertes Aethylamin enthält, das auch im Histamin vorhanden ist.



Es wird angenommen, daß dieser Teil des Moleküls das Histamin aus seinem spezifischen Zellrezeptor kompetitiv verdrängt.

Die Antihistaminica haben vor allem in der Therapie der leicht verlaufenden allergischen Sofortreaktionen und in der Beseitigung lästiger Begleitsymptome (Juckreiz) chronischer allergischer Erkrankungen ihren Platz. Bei der Therapie des manifesten allergischen Schocks ist die alleinige Gabe von Antihistaminica nicht ausreichend, da die Antihistaminica nicht in den Mechanismus der adrenergen Gegenregulation eingreifen und nur das aus den Mastzellen liberierte Histamin blockieren, nicht jedoch das induzierte Histamin der Endothelien.

P r o p h y l a k t i s c h verabreicht, sollen die Antihistaminica sowohl beim Tier als auch beim Menschen eine Schutzwirkung bei endogener Histaminfreisetzung entfalten (27, 30). Auf Grund dieser Schutzwirkung empfahl DOENICKE wegen der histaminliberierenden Wirkung von Epontol und anderen Pharmaka prophylaktisch vor jeder Narkose ein Antihistaminicum zu injizieren, auf jeden Fall aber bei allergischer Diathese und Krankheiten, die mit einem erhöhten Histaminspiegel einhergehen (Leukosen, Verbrennungen, Röntgen- und Radiumbestrahlung, Urticaria pigmentosa). DOENICKE wählte dafür, wie eingangs schon erwähnt, das Antihistaminicum Tavegil^{R} (Neclastinum).



TAVEGIL R

Tavegil stellt chemisch das Hydrogenfumerat eines (+)-1-(+)-1-methyl-2-[2-(α-methyl-p-chlorbenzhydroxyloxy) äthyl]pyrrolidin dar. Die Äthyl-2-pyrrolidinstruktur ist für das Antihistaminicum neuartig. Allen bis dahin synthetisierten Antihistaminica lag als Grundgerüst entweder das Äthyldiamin oder das Monoäthanolamin zugrunde. Trotz der neuen Struktur erkennt man aber doch noch deutlich die Ähnlichkeit im Kern des Moleküls mit der des Histamins. Tavegil hat, wie in der Aufgabenstellung schon aufgeführt, eine gute Schutzwirkung sowohl bei exogen zugeführten wie auch bei endogen liberiertem Histamin. WERLE und LORENZ verglichen am isolierten Meerschweinchen-

ileum die Wertigkeit des Histaminantagonismus bei 14 Antihistaminica (73). Tavegil steht in dieser Reihe an 4.Stelle.

RÖMER und WEIDMANN berichten, daß Tavegil beim Serum-anaphylaktischen-Schock des Meerschweinchens etwa doppelt so stark wirksam wie Chlorphenamin und etwa 238 mal so stark wirksam wie Thenalidin war (55). Besonders hervorgehoben wird von den Herstellern die lange Wirkungsdauer des Tavegils sowohl bei oraler wie auch bei intravenöser Verabreichung. Tavegil habe außerdem in therapeutischer Dosis im Gegensatz zu anderen Antihistaminica kaum sedierende Wirkung, was für die Durchführung von Narkosen bei ambulanten Patienten von großer Wichtigkeit ist. Das cardiovasculäre System wird nur in sehr hohen Dosen im Sinne einer Depression beeinflußt.

S p e z i e l l e r T e i l:

Es soll jetzt untersucht werden, ob Tavegil, prophylaktisch verabreicht, bei Narkosen eine ausreichende histaminatagonistische Wirkung entfaltet.

Im Einzelnen soll zu folgenden Fragen Stellung genommen werden:

1) Wie häufig treten anaphylaktoide Reaktionen bei Narkosen ohne Tavegil-Prämedikation auf?

2) Treten auch trotz Tavegil-Prämedikation anaphylaktoide Reaktionen auf?

3) Welches sind die dafür verantwortlich zu machenden Pharmaka?

4) Welchen Einfluß hat eine bereits bestehende allergische Diathese auf die Ausbildung von anaphylaktoiden Reaktionen?

5) Ist auf Grund der Ergebnisse eine Prophylaxe mit dem Antihistaminicum sinnvoll?

IV. Methodik

Es wurden 3000 Narkosejournale der Anästhesie-Abteilung der Universitäts-Poliklinik München ausgewertet.

Da ab 8. Dezember 1968 routinemäßig 8 Minuten vor Narkoseeinleitung zusätzlich 2 mg Tavegil intravenös injiziert wurden, konnten 1300 Narkosen ohne Tavegil-Prämedikation 1700 Narkosen mit Tavegil-Prämedikation gegenübergestellt werden.

Alle Narkosen wurden mit Epontol eingeleitet und mit Lachgas-Sauerstoff-Halothan fortgesetzt. Einige Patienten erhielten eine Neuroleptanalgesie, die ebenfalls mit Epontol eingeleitet wurde.

Als Relaxantien wurden verwendet: Gallamin (Flaxedil^{R}) und Diallylnortoxiferrin (Alloferin^{R}) vom kompetitiven Typ und Succinylcholin (Lysthenon^{R}) vom depolarisierenden Typ. Die Pharmaka wurden bei allen Patienten in folgender Reihenfolge verabreicht:

60 Min. vor Narkosebeginn:	25 mg Atosil^{R} 50 mg Dolantin^{R}	i.m.
8 Min. vor Einleitung:	0,5 mg Atropinsulfat 1 - 1,5 ml Thalamonal^{R}	i.v.
Bei Einleitung:	20 mg Flaxedil^{R} oder 1 - 2 mg Alloferin^{R} 300 - 500 mg Epontol^{R} 40 - 80 mg Lysthenon^{R}	i.v.

Dabei wurde Lysthenon unmittelbar nach Epontol injiziert. Um einen Hinweis zu bekommen, welches der verabreichten Pharmaka als möglicne Ursache einer anaphylaktoiden Reaktion in Frage kommt, ist es wichtig, die Reihenfolge der Injektionen und den Zeitpunkt des Auftretens der Überempfindlichkeitsreaktion festzuhalten.

In einer ersten Auswahl wurden aus den 3000 Journalen all diejenigen ausgewählt, die eines oder mehrere der folgenden Kriterien aufweisen:

1. Kreislaufstillstand.
2. Steiler Blutdruckabfall (um mehr als 40 mm Hg) innerhalb der ersten halben Stunde.
3. Äquivalente einer anaphylaktoiden Reaktion wie Flush, Exanthem, Cutis anserina, Oedem und Bronchospasmus.

Diese ausgewählten Journale wurden nun einer weiteren Prüfung unterzogen, um wirklich nur histaminbedingte Unverträglichkeitsreaktionen in die Auswertung miteinzubeziehen. So schieden von 5 Fällen mit Kreislaufversagen 3 aus der Auswertung aus. Es handelte sich dabei um Patienten mit hohem Narkose- und Operationsrisiko. Auf keinen Fall kann hier ein Kreislaufstillstand retrospektiv mit einer massiven Histaminausschüttung erklärt werden.

Bei der Gruppe mit steilen Blutdruckabfällen war es schwierig, allein anhand der Journale die mögliche Ursache des Blutdruckabfalls zu erkennen. Zwar ist der Blutdruckabfall ein Symptom einer Histaminfreisetzung, doch können gerade bei Narkoseeinleitung viele Ursachen für eine Blutdrucksenkung in Frage kommen. Bedingt durch psychische Anspan-

nung vor Einleitung der Narkose steigt der systolische Wert um ca. 30 mm Hg an. Ein dann nach Einleitung auftretender Blutdruckabfall um beispielsweise 60 mm Hg darf nur als eine Senkung um 30 mm Hg gewertet werden. Dieser geringe initiale Blutdruckabfall ist mit der blutdrucksenkenden Wirkung von Epontol und vor allem der des Halothans zu erklären. Vereinzelt war auch eine absolute oder relative Überdosierung von Halothan Ursache eines steilen initialen Blutdruckabfalls. Das Symptom "Blutdruckabfall" ohne sonstigen Hinweis auf eine Histaminliberation ist nur in wenigen Fällen für diese Auswertung verwendbar und es wurden daher nahezu alle Journale, die "nur" einen steilen initialen Blutdruckabfall aufwiesen, eliminiert.

In der dritten Gruppe - Journale mit Angaben über Flush, Exanthem usw. - wurden die meisten in die Auswertung miteinbezogen, gelten diese Symptome doch als die klassischen Zeichen einer endogenen Histaminfreisetzung (LECOMTE).

Einige Fälle von Bronchospasmus wurden jedoch nicht berücksichtigt, da ein Bronchospasmus ja die mannigfaltigsten Ursachen, wie z.B. ein Reflexgeschehen bei zu geringer Narkosetiefe, schlechtem Tubussitz, haben kann. In wenigen Fällen nur kann ein Bronchospasmus direkt auf die histaminliberierende Wirkung eines Pharmakons zurückgeführt werden.

V. Ergebnisse:

Um die Frage zu klären, ob anaphylaktoide Reaktionen bevorzugt bei Patienten mit allergischer Diathese auftreten, wurde bei allen Patienten, bei denen es während einer Narkose zu anaphylaktoiden Zwischenfällen gekommen war, mittels Fragebogen Auskunft über anamnestisch bekannte Unverträglichkeitsreaktionen eingeholt. Eine Kopie des Fragebogens ist am Ende der Arbeit abgebildet.

Bei der Auswertung stellte sich weiterhin heraus, daß vor allem in der Gruppe ohne Tavegil-Prämedikation anaphylaktoide Nebenwirkungen nur sehr selten auf den Journalen registriert worden waren. In der Gruppe mit Tavegil-Prämedikation tritt dieser Fehler nicht auf, ein statistischer Vergleich der beiden Gruppen ist jedoch nicht möglich.

Die für die endgültige Auswertung berücksichtigten Journale wurden nun zu Gruppen zusammengefaßt.

Gruppe I : Narkosen ohne Tavegil-Prämedikation mit anaphylaktoiden Reaktionen.

Beispiel 1: Bei der 67-jährigen Patientin H.M. wurde eine Intubationsnarkose mit Epontol, Lachgas-Sauerstoff-Halothan durchgeführt. Die Patientin er-

hielt 60 Min. vor Narkoseeinleitung zur Prämedikation 50 mg Dolantin und 25 mg Atosil i.m. injiziert. Zur Einleitung der Narkose wurden 0,5 mg Atropin, 1,5 mg Alloferin, 280 mg Epontol und 2 mal 50 mg Lysthenon i.v. injiziert. Sofort nach Beendigung der Succinylcholin-Injektion trat ein schwerer Bronchospasmus auf, ein Blutdruckabfall wurde nicht registriert. Mit 2 mal 0,25 mg Alupent, 25 mg Prednisolon und 10 ml Calzistin konnte der Bronchospasmus überwunden werden. In der Anamnese der Patientin war eine Überempfindlichkeitsreaktion auf Kosmetika auffällig, außerdem war bei der Patientin 3 Jahre zuvor ebenfalls eine intravenöse Narkose durchgeführt worden.

Beispiel 2: Bei der 60-jährigen Patientin H.J. fiel sofort nach der Epontol-Lysthenon-Injektion der Blutdruck von 150 mm Hg systolisch auf 80 mm Hg ab, es kam zu einer Tachykardie von 104 Schlägen/Min. und am ganzen Körper trat ein Exanthem mit Einzelefflorescenzen bis zu Markstückgröße auf. In diesem Fall wurde zur Therapie zusätzlich 1 mg Tavegil i.v. injiziert, der Blutdruck stieg langsam auf den Ausgangswert an, das Exanthem bildete sich langsam zurück. In der Eigenanamne-

se konnte keine allergische Diathese nachgewiesen werden, die Familie der Patientin ist jedoch mit Asthma und Heuschnupfen belastet.

Beispiel 3: Bei der 49-jährigen Patientin trat wieder im Anschluß an die Epontol-Lysthenon-Injektion am gesamten Oberkörper ein grobfleckiges Erythem auf, der Blutdruck fiel jedoch nicht ab. Eine allergische Diathese ist weder bei der Patientin noch in ihrer Familie bekannt.

Beispiel 4: Kurz nach der Injektion von 0,5 mg Atropin trat bei der 64-jährigen Patientin N.T. an der linken Brustseite ein Exanthem auf, das nach Injektion von 1,5 mg Tavegil sofort verschwand. Die anschließend durchgeführte Narkose in typischer Weise verlief ohne weitere Komplikation.

Beispiel 5: Der 74-jährige Patient H.A. wurde 1 Stunde vor Operationsbeginn mit 50 mg Dolantin i.m. prämediziert. Der Blutdruck war, nachdem der Patient bereits im Narkoseraum lag, bei 160/90 mm Hg. 0,5 mg Atropin wurden injiziert. Sofort darauf war der Blutdruck nicht mehr meßbar. Mit reiner O_2-Beatmung, 2 mal 40 mg Prednisolon und 4 mg Tavegil konnte der extreme Blut-

druckabfall behoben werden. Die anschließende Narkose wurde komplikationslos durchgeführt. Aus der Anamnese ist bei dem Patienten eine Allergie gegen Opiate und Sulfonamide bekannt.

Aus diesen Beispielen ist zu ersehen, daß nicht allein das Kurznarkotikum Epontol für die Unverträglichkeitsreaktionen verantwortlich gemacht werden kann. Bei Beispiel 4 und 5 traten die Reaktionen eindeutig vor der Injektion von Epontol auf. Ob bei Fall 5 die intramuskuläre Gabe von 50 mg Dolantin zu dem nicht mehr meßbaren Blutdruck führte, ist retrospektiv nicht zu sagen, jedoch anzunehmen.

Gruppe II : Narkosen mit Tavegil-Prämedikation ohne anaphylaktoide Reaktionen.

Die folgende Tabelle bringt ausgewählte Beispiele von Patienten mit bekannter allergischer Diathese. 5 Minuten vor Einleitung wurden 2 ml Tavegil i.v. injiziert. Allergische oder anaphylaktoide Reaktionen traten nicht auf.

Beispiel	allergisch auf	anaphylaktoide Reaktionen	RR-Abfall (mm Hg)
A	Kontrastmittel	keine	30
B	Penicillin	keine	-
C	Pflaster	keine	-
D	Erdbeeren	keine	-
E	Kontrastmittel	keine	50
F	Waschmittel	keine	50

Diese 6 Fälle sind Beispiele dafür, daß trotz bekannter allergischer Diathese bei Tavegil-Prämedikation keine anaphylaktoiden Erscheinungen aufgetreten sind. Bei 3 Patienten (B, C, D) hielt sich der Blutdruck konstant. Eine Blutdrucksenkung von 30 mm Hg bei Patient A dürfte auf die blutdrucksenkende Wirkung des Epontol zurückzuführen sein. Bei Patient E und F ist der starke systolische Abfall von 50 mm Hg wohl als ein Summationseffekt der Epontol- und Halothan-Wirkung aufzufassen.

Betrachtet man die zahlreichen in der Literatur veröffentlichten Fälle von anaphylaktoiden Schock-Reaktionen nach Epontol bei Patienten mit allergischer Diathese, so führen die oben aufgeführten Fälle zu der Annahme, daß die prophylaktische Injektion von Tavegil eine gute Schutzwirkung bei endogener Histaminfreisetzung bietet.

Leider ist die Schutzwirkung nicht in allen Fällen ausreichend, wie die im folgenden aufgeführten Zwischenfälle zeigen.

Gruppe III : Narkosen mit anaphylaktoiden Reaktionen trotz Tavegil-Prämedikation.

Nach der Auswertung von 1700 Narkose-Journalen mit Tavegil-Prämedikation verblieben 26, bei denen leichtere anaphylaktoide Erscheinungen (Tab. 5) und 2 Fälle, bei denen zu Beginn der Narkose ein anaphylaktoider Schock aufgetreten war. Diese beiden Fälle sollen im Folgenden näher beschrieben werden.

Beispiel 1: 61-jährige Patientin mit bekannter allergischer Diathese. 1968 Verkehrsunfall. Multiple Frakturen wurden nach dem AO-Verfahren versorgt. Es wird eine Epontol-Lachgas-Sauerstoff-Halothan-Intubationsnarkose durchgeführt. Während dieser Narkose treten allergische Erscheinungen

(Exanthem am Stamm und Extremitäten) nach Injektion von 4 Ampullen Lipostabil^{R} auf.

1969 erneute Narkose zur Entfernung des AO-Materials. Sofort nach Injektion von 400 mg Epontol, noch bevor Lysthenon injiziert wurde, trat ein Flush am gesamten Körper auf. Der Blutdruck war nicht mehr meßbar, der Puls nicht mehr zu tasten. Mit reiner Sauerstoffbeatmung, 25 mg Prednisolon und Infusion einer Bicarbonatlösung konnte der Zustand behoben werden.

Beispiel 2: 35-jähriger Patient P.G. Wegen chirurgischer Versorgung multipler Frakturen waren mehrere Narkosen erforderlich. Dabei kam es bei 2 Narkosen jeweils 6 - 8 Minuten nach Injektion von Epontol zum Kreislaufstillstand, trotz Prämedikation mit Tavegil. Spätere Histaminbestimmungen (9) nach Epontol-Injektionen zeigten bei diesem Patienten eine exzessive Steigerung dieses biogenen Amins im Vollblut wie im Plasma. Eine spätere Narkose mit Thiopental verlief komplikationslos.

Pat.	Dolantin (mg)	Atosil (mg)	Thalamonal (ml)	Flaxedil (mg)	Alloferin (mg)	Epontol (mg)	Lysthenon (mg)	Anaphylaktoide Reaktionen	RR-Abfall mmHg	Allerg. Diathese
1	50	25	1	20	-	400	70	Quinke-Oedem	-	-
2	50	25	1	20	-	400	70	Flush	-	+
3	50	25	0,5	-	1,5	250	60	fleckige Rötung	40	-
4	50	25	1	20	-	300	60	Rötung	40	+
5	50	25	1	-	4	500	80	Flush	-	-
6	50	25	1	20	-	400	80	Flush	40	-
7	50	25	1	20	-	400	130	starker Flush	-	-
8	50	25	1	20	-	250	60	Flush	-	+
9	50	25	-	20	-	325	60	Flush	30	-
10	50	25	1	30	-	400	70	Rötung am ganzen Körper	-	?
11	50	25	1	30	-	250	60	-	60	+
12	50	25	1	-	2	475	110	-	40	-
13	75	-	1	-	5	500	80	Exanthem	-	-
14	-	-	1,5	20	-	250	60	Flush	-	+
15	-	-	1	20	-	300	60	Exanthem	-	?
16	-	-	1	20	-	375	70	Flush	30	+
17	-	-	1	-	6	500	100	Flush, Cutis ans.	30	?
18	-	-	1	30	-	300	-	Flush	-	+
19	-	-	1	-	-	300	-	Exanthem	-	+
20	-	-	1,5	20	-	275	80	Flush	50	-
21	-	-	1,5	20	-	250	60	Quinke-Oedem	-	-
22	-	-	1	20	-	300	70	Exanthem	-	-
23	-	-	-	15	-	200	50	Flush	-	-
24	50	-	1	20	-	400	60	Exanthem	-	-
25	-	-	1	-	-	300	-	Flush	-	?
26	-	-	-	-	-	300	80	Bronchospasmus	50	-

Tabelle 5 : Leichte anaphylaktoide Reaktionen bei Narkosen mit Tavegil-prämedikation. Die a.R. traten jeweils nach den in der Tabelle umrandeten Pharmaka auf.

Die leichteren Formen der aufgetretenen anaphylaktoiden Reaktionen sind in Tabelle 5 zusammengefaßt. Die anaphylaktoiden Erscheinungen traten jeweils nach den Pharmaka auf, die in der Tabelle umrandet sind. In 16 Fällen ist die Kombination Thalamonal-Flaxedil-Epontol-Lysthenon verantwortlich für das Auftreten der anaphylaktoiden Reaktion. Da der Wirkstoff Propanidid, wie DOENICKE und LORENZ zeigten, beim Menschen Histamin aus Mastzellen freisetzt, dürfte das auslösende Pharmakon sicher in einem Teil der Fälle Epontol gewesen sein. Dies kann jedoch keineswegs mit Sicherheit gesagt werden, wie die Beispiele von Unverträglichkeits-Reaktionen nach anderen bei der Narkose verwendeten Pharmaka zeigen. Auffallend ist, daß sich die anaphylaktoide Reaktion am häufigsten als Erythem manifestierte. Nur in 2 Fällen trat ein Quinke'sches Oedem auf. In einem Fall (Beispiel 26) kam es bei einem 12-jährigen Mädchen sofort nach Injektion von 300 mg Epontol zu Erbrechen und starkem Husten. Dies sind zwar keine für eine Histaminausschüttung typischen Symptome. Da jedoch mit dem Erbrechen gleichzeitig ein Blutdruckabfall von 115 mm Hg auf 60 mm Hg verbunden war und sich der Zustand nach Injektion von 20 mg Prednisolon besserte, wurde auch dieser Fall zu den anaphylaktoiden Reaktionen gezählt.

Einzelne Fälle aus Tabelle 5 sollen noch gesondert dargestellt werden, um den typischen Ablauf dieser Unverträg-

lichkeitsreaktionen und deren mögliche Ursache aufzuzeigen.

Fall 17:

Unmittelbar nach der Lysthenon-Injektion kam es zu einer massiven Hautrötung am gesamten Oberkörper mit cutis anserina, Blutdrucksenkung um 40 mm Hg und Anstieg der Pulsfrequenz von 100 auf 140. Innerhalb von 15 Minuten verschwand das Erythem, die Blutdruckwerte kenrten auf die Ausgangswerte zurück.

Fall 2:

Nach der Applikation von Flaxedil trat ein Flush auf. Die Blutdrucksenkung war gering. 25 mg Prednisolon führten zur Remission des Erythems. In der Eigenanamnese fand sich keine allergische Diathese. Die Familie ist jedoch mit Asthma belastet. Die anschließend durchgeführte Narkose mit Epontol und Lysthenon verlief ohne Komplikationen.

Fall 3:

In der Anamnese keine allergische Diathese. Nach Injektion von Thalamonal und Atropin trat eine fleckige Rötung im Gesicht und im Thoraxbereich mit einer Senkung des systolischen Blutdruckwertes um 40 mm Hg auf. Nach Injektion von 50 mg Prednisolon bildete sich das Erythem zurück, der Blutdruck stieg wieder auf den Ausgangswert an.

Fall 4:

Bei der 20-jährigen Patientin war eine Barbituratallergie bekannt. Bei einer vor einigen Jahren mit Thiopental durchgeführten Narkose war es zu einem anaphylaktoiden Schock gekommen. Diesmal entwickelte sich sofort nach der Injektion von Flaxedil ein Erythem im Gesichtsbereich, das sich über den gesamten Körper ausbreitete. Es kam zu einem Blutdruckabfall von 40 mm Hg. Nach Injektion von 50 mg Prednisolon verschwand das Erythem. Die anschließende Epontolnarkose verlief komplikationslos.

Bei den drei zuletzt beschriebenen Fällen kann Epontol sicher nicht als Ursache der anaphylaktoiden Erscheinungen in Betracht gezogen werden, da Flush und Blutdrucksenkung vor der Epontol-Injektion auftraten. Prednisolon führte in jedem Fall zu einer Remission der Erscheinungen.

Von den 29 aufgeführten anaphylaktoiden Reaktionen bei Tavegil-Prämedikation veränderten sich in 11 Fällen Blutdruck und Pulsfrequenz nicht. In 6 Fällen sank der systolische Wert um 40 mm Hg und mehr. Bei 3 Narkose-Zwischenfällen war der Blutdruck nicht mehr meßbar. Mit der Blutdrucksenkung trat in den meisten Fällen eine kompensatorische Tachykardie auf.

Da nur ein Teil der in Tabelle 5 aufgeführten Patienten in der Prämedikation Aotsil^{R} erhalten hatten, das ja ebenfalls ein stark wirksames Antihistaminicum ist, wurde untersucht, ob bei einer kombinierten Prämedikation von Atosil^{R} und Tavegil^{R} die anaphylaktoide Reaktion in milderer Form abläuft.

	leicht verlaufende AR ohne RR-Senkung	heftig verlaufende AR mit RR-Senkung	Schock
2 mg Tavegil	10	4	-
2 mg Tavegil + 25 mg Atosil	6	7	3

Tabelle 6: Einfluß einer zusätzlichen Prämedikation mit Atosil auf die Entwicklung anaphylaktoider Reaktionen.

Die Tabelle 6 zeigt, daß Atosil^{R} keinen Einfluß auf den Verlauf des anaphylaktoiden Geschehens hat. Anaphylaktoide Reaktionen mit Blutdruckabfall treten in dieser Aufstellung in der Gruppe mit Atosil-Prämedikation sogar häufiger auf.

Da die alleinige Verabreichung von Antihistaminica bei massiver Histaminausschüttung als nicht ausreichend erschien, wurde bei 2 Patienten mit bekannter allergischer

Diathese vor Beginn der Narkose zusätzlich Prednisolon injiziert.

Bei einem Patienten war aus der Anamnese eine Allergie gegen bestimmte Nahrungsmittel sowie Asthma bekannt, der zweite Patient hatte eine allergische Reaktion mit Ekzem und Juckreiz nach einer früheren Narkose angegeben. In beiden Fällen trat während der mit Epontol eingeleiteten Narkose keine anaphylaktoide Reaktion auf.

Der Blutdruck hielt sich im ersten Fall konstant, beim zweiten sank er um 30 mm Hg. Da hier eine Neuroleptanalgesie durchgeführt wurde, ist die geringe Blutdrucksenkung wohl auf die kreislaufdepressorische Wirkung von Epontol und Dehydrobenzperidol zurückzuführen.

Die zusätzliche prophylaktische Verabreichung von Prednisolon in einer Dosierung von 20 - 40 mg dürfte sich in besonderen Verdachtsfällen zur Verhütung anaphylaktoider Reaktionen von Nutzen sein.

VI. D I S K U S S I O N

Schon seit den Versuchen von BOVET ist bekannt, daß Antihistaminica, prophylaktisch im Tierversuch verabreicht, in gewissem Ausmaß vor einem anaphylaktischen Schock schützen. Auch beim Menschen sind allergische und anaphylaktoide Reak-

tionen durch die prophylaktische Gabe von Antihistaminica beeinflußbar. LECOMTE berichtet über eine wesentlich milder verlaufende Reaktion nach Injektion eines Histaminliberators bei Versuchspersonen, die prophylaktisch Antihistaminica erhalten hatten. Der Blutdruckabfall hielt sich dabei trotz hoher Dosen des Histaminliberators in Grenzen, Bronchospasmus oder gesteigerte Peristaltik im Verdauungstrakt wurden nicht mehr beobachtet. Die Ausbildung eines Erythems wurde allerdings durch Antihistaminica nicht verhindert (30).

Der Nutzen einer prophylaktischen Injektion eines Antihistaminicums wird seit längerer Zeit auch bei der Frage der Verhütung von Kontrastmittelschäden diskutiert. EMMRICH kommt zu dem Schluß, daß die Prophylaxe keinen sicheren Schutz vor Zwischenfällen bietet, während KERP mit dem Antihistaminicum Tavegil einen statistisch signifikanten Erfolg erzielen konnte (12, 27).

In dieser Arbeit sollte eine Antwort auf die Frage gefunden werden, ob eine generelle prophylaktische Verabreichung von Tavegil vor Narkosen sinnvoll ist. Zwar konnten die Ergebnisse aus mangelnder Genauigkeit der Narkose-Journalregistrierung bei den Narkosen ohne Tavegil-Prämedikation nicht statistisch ausgewertet werden. Aus der Auswertung von 1700 Narkosen mit Tavegil-Prämedikation ist jedoch die Tendenz der Wirksamkeit ersehbar.

In 29 von 1700 ausgewerteten Fällen trat trotz Tavegil-Prämedikation eine anaphylaktoide Komplikation auf. Bei 26 Patienten verlief diese relativ harmlos, d.h. es zeigten sich zwar Erytheme und Oedeme, ohne daß es jedoch zu ernsten Kreislaufdepressionen gekommen wäre. Diese Befunde stimmen mit denen LECOMTE's überein und man kann zu dem Schluß kommen, eine Prophylaxe mit einem Antihistaminicum verhindere auf jeden Fall die ernsten Komplikationen einer anaphylaktoiden Reaktion.

2 Fälle, bei denen ein generalisierter Flush mit Kreislaufstillstand auftrat, lassen sich jedoch nicht mit dieser Schlußfolgerung in Einklang bringen. Bei massiver Histaminausschüttung kann ein Antihistaminicum die Ausbildung eines Schocks nicht verhindern.

Ursachen dafür könnten sein:

1. Die therapeutisch erlaubte Dosis des Antihistaminicums ist zu gering, um die hohen Histaminkonzentrationen am Rezeptor zu verdrängen.
2. Antihistaminica beeinflussen nicht das zusätzlich durch Induktion der Histidindecarboxylase gebildete Histamin (9).
3. Die Freisetzung anderer Stoffe, wie z.B. der Plasmakinine könnte die Ursache des anaphylaktoiden Schocks sein. Gegen diese Stoffe weisen Antihistaminica keinen spezifischen Antagonismus auf.

Bei zwei Patienten mit starker allergischer Diathese wurde versucht, durch eine zusätzliche Prämedikation mit Prednisolon das anaphylaktoide Risiko zu mindern. In beiden Fällen war der Schutz offenbar ausreichend.

Es muß allerdings bedacht werden, daß die klinische Prüfung der Wirksamkeit eines prophylaktisch applizierten Pharmakons problematisch ist. Eine sichere Aussage über die Wirksamkeit einer Prophylaxe kann retrospektiv nur sehr selten gegeben werden, da nicht klar ist, ob eine pathologische Reaktion durch das Pharmakon verhindert wurde, oder ob sie von vornherein gar nicht erst aufgetreten wäre. Nur die Häufigkeit und der Schweregrad der aufgetretenen Zwischenfälle trotz Prophylaxe können einen Hinweis auf deren Wirksamkeit geben.

Es war noch die Frage zu klären, ob die Anamnese Aufschluß über die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von anaphylaktoiden Reaktionen gibt. In Tabelle 5 wird aufgeführt, ob bei den Patienten eine allergische Diathese und somit eine erhöhte Bereitschaft zur Degranulierung der Mastzellen vorliegt.

Von den 26 ausgewerteten Fällen mit anaphylaktoiden Reaktionen war bei 9 Patienten nicht zu eruieren, ob eine allergische Disposition vorhanden war. Bei 8 Fällen wurde mit Sicherheit eine allergische Diathese festgestellt,

z.T. waren Unverträglichkeitsreaktionen beim Patienten selbst vorhanden, oder die Familie war mit Asthma, Heuschnupfen u.ä. belastet. Bei weiteren 9 Patienten konnte anhand des Fragebogens eine allergische Diathese ausgeschlossen werden.

Es kann also trotz fehlender allergischer Disposition zu anaphylaktoiden Erscheinungen kommen. Andererseits zeigen die in Gruppe II aufgeführten Fälle, daß Patienten mit bekannter allergischer Diathese nicht unbedingt mit einer anaphylaktoiden Reaktion auf die Injektion histaminliberierender Substanzen reagieren müssen. Die Anamnese gibt zwar häufig einen Hinweis, die anaphylaktoiden Reaktionen gehören aber weiterhin zu den unvorhersehbaren Zwischenfällen bei der Narkose.

Nach unseren Ergebnissen bietet eine prophylaktische Injektion von Tavegil zwar keinen absolut sicheren Schutz vor anaphylaktoiden Reaktionen, sicher verhindert sie jedoch bei einem großen Teil der Zwischenfälle ernstere Komplikationen. Trotz einiger "Versager" dürfte die Anwendung in der Anästhesie sinnvoll sein, da nicht nur Epontol, sondern, wie gezeigt wurde, auch andere während einer Narkose verwendeten Pharmaka zu einer Histaminliberation führen können. Da die Anamnese und Intracutantests über das anaphylaktoide Risiko keinen ausreichenden Aufschluß geben (74), ist eine gezielte Prophylaxe nicht möglich. Die routine-

mäßige Injektion eines Antihistaminicums vor jeder Narkose ist also zu empfehlen. In besonderen Verdachtsfällen ist die zusätzliche Gabe von Corticosteroiden in der Prämedikation angezeigt.

Trotz aller Praeventivmaßnahmen muß man jedoch bei jeder Narkose auf anaphylaktoide oder allergische Zwischenfälle vorbereitet sein, um eventuell sofort eine entsprechende Therapie einleiten zu können.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

Um anaphylaktoide Reaktionen bei Narkosen aufzuzeigen und um den Wert einer Prophylaxe mit einem Antihistaminicum zu prüfen, wurden 3000 Narkose-Journale ausgewertet. Zusammenfassend läßt sich sagen:

1. Zahlreiche Pharmaka führen zu einer Freisetzung von Histamin aus den Mastzellen. Anaphylaktoide Reaktionen unterschiedlichen Stärkegrades sind die Folge.

2. In der Anästhesie führt nicht allein das Ultrakurznarkotikum Epontol, sondern auch andere während einer Narkose verabreichte Pharmaka (Barbiturate, Relaxantien, Plasmaexpander) zu einer Histaminliberation.

3. Die Anamnese gibt nicht genügend Anhalt dafür, ob eine anaphylaktoide Reaktion zu erwarten ist. Sowohl bei vorhandener als auch bei nicht vorhandener allergischer Diathese können anaphylaktoide Reaktionen auftreten.

4. Die prophylaktische Injektion eines Antihistaminicums (Tavegil) vor der Narkose verhindert sicher in vielen Fällen das Auftreten einer schweren anaphylaktoiden Reaktion. Die Ausbildung von Erythemen wird durch Antihistaminica offenbar nicht beeinflußt.

5. Bei massiver Ausschüttung von Histamin ist die alleinige Prophylaxe mit einem Antihistaminicum nicht ausreichend, wie 3 Fälle von anaphylaktoidem Schock trotz Tavegil-Prämedikation zeigen.

6. Trotz einzelner "Versager" ist die routinemäßige Injektion eines Antihistaminicums im Rahmen der Prämedikation sinnvoll, da eine gezielte Prophylaxe nicht möglich ist.

7. In besonderen Verdachtsfällen (Zustand nach Radiumbestrahlung, Leukosen, Verbrennungen, chronische Eiterungen und Unverträglichkeitsreaktionen bei früheren

Narkosen) ist die zusätzliche prophylaktische Injektion eines Corticosteroids empfehlenswert.

L I T E R A T U R

1) ALAM, G., G.V. ANREP: Liberation of Histamine from skeletal msucle by curare. J. Physiol. (Lond.) 95, 148 (1939)

2) BAILEY, G.: Dextran induced Anaphylaxis. J.A.M.A. 200, 889 (1967

3) BECK, L.: Miscellaneous Side Effects of Propanidid and Barbiturats. Allergic and Anaphylaktic Reactions, Decrease in Blood Pressure. Acta Anaesth. Scand. Suppl, XVII, 80 (1965)

4) BRISMAN, R.: Anaphylactoid Reactions associated with the Clinical Use of Dextran 70. J.A.M.A. 204, 824 (1968)

5) CARRIE, L.S. u. R.L. BUCHANAN: Thiopentone anaphylaxis. Case report. Anaesthesia 22, 290 (1967)

6) CURRIE, T.T., S. WITTINGHAM, u. A. EBRINGER: Severe anaphylactic reaction to thiopentone. Case report. Brit. med. J. I, 1462 (1966)

7) DALE, H.H. and P.O. LAIDLAW: Histamine shock. J. Physiol. (Lond) 52, 355 (1918)

8) DANNEMANN, H. und P. LÜBKE: Komplikationen während Narkosen mit Epontol. Z. prakt. Anaesth. Wiederbeleb. 18, 273 (1969)

9) DOENICKE, A. und W. LORENZ: Histaminfreisetzung und anaphylaktoide Reaktionen bei i.v. Narkosen.
Der Anaesthesist 19, 413 (1970)

10) DRAGSTEDT, C.A.
E. GEβAUER-FUELNEGG: Studies in Anaphylaxis I:
The appearance of a Physiologically active Substance during anaphylactic Shock.
Am. J. Physiol. 102, 512 (1932)

11) DUZIAK, R., M. ZINDLER: Aktuelle Berichte. Gefahren und Komplikationen der Propanididnarkose.
Z. prakt. Anaesth. Wiederbeleb. 4, 393 (1969)

12) EMMRICH, J.: Kontrastmittelschäden, Ursachen und ihre Verhinderung.
Hippokrates 37, 821 (1960)

13) FELLINI, A.,
R.L. BERNSTEIN,
H.L. ZAUDER: Bronchospasm Due to Suxamethonium.
Brit. J. Anaesth. 35, 657 (1963)

14) FELIX, W., P. MATTES: Zum Mechanismus der Blutdrucksenkung durch Histamin.
Naunyn-Schmiedebergs-Arch. Pharmak. exp. Path. 255, 453 (1966)

15) FRANCIS, J.G. and
M.S.B. VAIK: Suspected Drug Sensivity Reaction. Case report.
Brit. J. Anaesth. 36, 516 (1964)

16) GETZEN, J.H., W. SPEIGGLE: Anaphylactic Reaction to Dextran.
Arch. int. Med. 112, 168 (1963)

17) GIERTZ, H., F. HAHN: Makromolekulare Histaminliberatoren.
Handbuch der exp.Pharmakologie.
Erg.Bd. XVIII/1:
Histamine and Antihistaminics S.481.
Springer Verlag Berlin 1966

18) GRAHAM, H.T.: Mastcells as Sources of Tissue Histamine.
J. exp. Med. 102, 307 (1955)

19) HAINSWORTH, A.H., W.BIRGHAM: An allergic circulatory collapse following the administration of muscle relaxants.
Anaesthsia 25, 105 (1970)

20) HAYWARD, J.R.: Severe allergic reaction during thiopental sodium anaesthesia. Case report.
J. oral Surg. 15, 61 (1957)

21) HUEGIN, W.: Anaesthesie für Angiocardiographie.
Anaesthesist 12, 19 (1963)

22) JERUMS, G.: Anaphylaxis due to Suxamethonium.
Brit, J. Anaesth. 39, 73 (1967)

23) JOHNS, G.: Cardiac arrest following induction with Propanidid.
Brit. J. Anaesth. 42, 74 (1970)

24) KAY, B.: Hypotensive reaction after Propanidid and Atropin.
Brit. Med. J. 413 (1969)

25) KEPES, E.R., H. HAIMOVICI: Allergic reaction to succinylcholin.
J.A.M.A. 171, 548 (1959)

26) KERP, L., H. KASEMIR, P.N. TIE: Prüfung des Antihistamins HS 592 (Tavegil) am Histamin- bzw. 48/80-Erythem und bei Patienten mit allergischen Sofort-Reaktionen.
Med. Welt 17, 2794 (1966)

27) KERP, L., H. KASEMIR, D. AUST, P.LEU: Intracutane Vortestung und gezielte Prophylaxe der Nebenwirkung von i.v. angewandten Röntgenkontrastmitteln. Dtsch.Med.Wschr. 95, 197 (1970)

28) KIVALO, J., A. WIST: Anaphylactic shock in thiopental anaesthesia. Duodecim. 76, 509 (1960)

29) LAWIN, P.: In Anfragen aus der Praxis. Z. prakt. Anaesth. Wiederbeleb. 4, 341 (1968)

30) LECOMTE, J., M.O. SIEGE: Liberation of Endogenous Histamine in Man. J. Allergy 28, 102 (1957)

31) LIST, W., G. KOCH: "Fehler und Gefahren". Herzinfarkt durch allergische Reaktion nach Narkose-Einleitung. Anaesthesist 17, 106 (1968)

32) LORENZ, W., L. BENESCH, H. BARTH, E. WERLE: Fluorometric assay and identification of histamine in the nanogram range. Z. analyt. Chemie (1970)

33) LORENZ, W.: Persönliche Mitteilung (1970)

34) LORENZ, W., K. PFLEGER: Stoffwechsel und physiologische Funktion von Histamin im Magen. Klin. Wschr. 46, 57 (1968)

35) LORENZ, W., A. DOENICKE, S. HALBACH, I. KRUMEY, E. WERLE: Histaminfreisetzung und Magensaftsekretion bei Narkosen mit Propanidid. Klin. Wschr. 47, 154 (1969)

36) MALTBY, J.R.: Anaphylactic Reaction to Dextran.
Brit. J. Anaesth. 40, 552 (1968)

37) MANZ, R. und G. FRANK: "Fehler und Gefahren". Zur Frage allergischer Reaktionen nach Eponthol.
Anaesthesist 18, 223 (1969)

38) MAUTNER, H., E.P. PICK: Über die durch Schockgifte erzeugten Zirkulationsstörungen.
Biochem. Z. 127, 72 (1922)

39) McINTIRE, F.C., L.W. ROTH and R.K. RICHARDS: The invitro release of histamine from the bloodcells of sensitized rabbits: Relationship to blood coagulation mechanism.
Am. J. Physiol. 159, 332 (1949)

40) MEYER-BURGDORFF, Ch.: Tagungsberichte. Epontol und Herzstillstand.
Anaesthesist 19, 312 (1970)

41) MICHEL, C.F.: Die intravenöse Kurznarkose mit dem neuen Phenoxysäurederivat Propanidid.
Anaesthesiologie u. Wiederbeleb. 4, 308 (1965)

42) MOORE, R.H.: Drug eruption due to sodium Pentothal.
Brit. med. J. 2, 209 (1946)

43) MOTA, J.: Action of anaphylactic shock and anaphylatoxin on mast-cells and histamine in rats.
Brit. J. Pharacol. 12, 453 (1957)

44) MURPHY, P.: Histamine in Anaesthesia.
Brit. J. Anaesth. 34, 397 (1962)

45) PARRAT, J.R., G.B. WEST: Release of 5-hydroxytryptamine and histamine from tissue of the rat.
J. Physiol (Lond.) 137, 179 (1957)

46) PATON, W.D.M.: Compound 48/80, a potent histamine liberator.
Brit. J. Pharmacol. 6, 499 (1951)

47) PETERKIN, G.A.: Drug eruption due to sodium pentothal.
Brit. med. J. 2, 52 (1946)

48) PODLESCH, I., M. ZINDLER: Klinische Erfahrungen mit Propanidid.
Vortrag auf der Arbeitstagung der Dtsch.Ges. für Anaesthesie am 25./26. Jan. 1964 in Frankfurt a.M.

49) PRINZHORN, G.: Die intravenöse Kurznarkose mit dem neuen Phenoxyessigsäurederivat Propanidid.
Anaesth. u. Wiederbeleb. Bd. 4, 307 (1965)

50) RAAB, W., E. KAISER: Enzymatische Vorgänge bei der Pathogenese allergischer Reaktionen.
Klin. Wschr. 43, 345 (1965)

51) RAAB, W.: Fehldiagnosen bei Arzneimittelallergien durch anaphylaktoide Reaktionen.
Allergie und Asthma 13, 254 (1967)

52) RADNAY, P.A.: Miscellanous side effects of propanidid an barbiturats. Allergic and anaphylactic reactions, decrease in blood pressure.
Acta anaesth. Scand. Suppl. XVII, 80 (1965)

53) RILEY, J.F., G.B. WEST: Histamine and tissue mast cells. J. Physiol. 120, 528 (1953)

54) ROCHA E SILVA: Action of histamine upon the circulatory apparatur. Aus "Histamine and Antihistaminics" Handbuch der experimentellen Pharmakologie Bd. XVIII/I, Springer Verlag Berlin 1966.

55) ROEMER, D., H. WEIDMANN: Pharmakologische Studien über das neue Antihistaminicom Tavegil. Med. Welt 17, 2791 (1966)

56) SCHAUER, A.: Die Histo- u. Biochemie der akuten Entzündung. Münch. Med. Wschr. 106, 799 (1964)

57) SCHAYER, R.W.: Evidence, that induced Histamine is an intrinsinc regulator of the microcirculatory system. Am. J. Physiol. 202, 66 (1962)

58) SCHILD, H.O., D.F. HAWKINS, J.L. MONGAR und H. HERXHEIMER: Reaction of isolated human asthmatic lung and bronchial tissue to a spezific antigen. Luncet II, 376 (1951)

59) SCHMIDT, A., C. ESCHRICH: Der Arzneimittelschock in der Anaesthesie. SAEB 8, 456 (1969)

60) SCHMUTZLER, W., H. GIERTZ und F. HAHN: Neue Untersuchungen bei der Meerschweinchen-Anaphylaxie. Int. Arch. Allergy 22, 69 (1963)

61) SCHROEDER, H.G.: Urticaria due to atropine. Brit. J. Anaesth. 35, 444 (1963)

62) SEEGER, R.: Degranulation von Rattenmastzellen als Ausdruck der Histaminfreisetzung durch verschiedene Muskelrelaxantien.
Z. Anaesth. Wiederbeleb. 5, 116 (1970)

63) SEEGER, R.: Curarisierung mit dem Calebassenalkaloid Toxiferin. Untersuchungen an der nichtnarkotisierten Versuchsperson.
Anaesthesist 10, 129 (1961)

64) SHEPARD, D., L.D. VANDAM: Anaphylaxis associated with the use of dextran.
Anaesthesiology 25, 244 (1964)

65) SHORE, P.A., A. BURKHALTER, V.A. COHN: A method for the fluometric assay of histamine in tissues.
J. Pharmacol. exp. Ther. 127, 182 (1959)

66) SMITH, N.L.: Histamine release by Suxamethonium.
Anaestesia 12, 293 (1957)

67) SPIESS, W. u. A.DOENICKE: Moderne Kombinationsnarkose. Diskussion eines in 11751 Narkosen erprobten Verfahrens.
Z. prakt. Anaesth. Wiederbeleb. 3, s40 (1968)

68) STREBEL, L., P.E. SIEGLER: Experience with clinical testing of Dextran solutions.
Arch. Surg. 96, 471 (1968)

69) STRUNK, H.A.: Reaction to Thiopental.
Anaesthesiology 23, 271 (1962)

70) UVNAES, B.: Mechanisme of histamine release from mast cells.
Chemotherapia (Basel) 3, 137 (1961)

71) VUKOBRATOVIC, S.: Mecanisme de protection des substances histamino-liberatrices dans le choc anaphylactique.
Acta allergol. 14, 397 (1959)

72) WARREN, M.D.: Drug eruption due to sodium pentothal.
Brit. Med. J. 2, 172 (1946)

73) WERLE, E. und W. LORENZ: The antikinin action of some antihistaminics drugs on the isolated Guinea-Pig ileum, rat uterus and blood pressure of the anaesthetized dog.
Aus "Bradykinin and re ated Kinins". Plenum Press 1970.

74) WERNER, M.: Zur Frage der Histaminliberation nach Epontol.
Vortrag beim internationalen Epontol-Symposion in Scheveningen 1971

75) WIRTH, W., u. F. HOFFMEISTER: Pharmakologische Untersuchungen mit Propanidid.
Anaesthesiologie u. Wiederbeleb. 4, 17 (1965)

Muster eines Fragebogens

Name: Vorname: geb.:

1. Wurden bei Ihnen schon früher Narkosen durchgeführt?	ja	nein
2. Wenn ja, wann? Datum: _____		
3. Haben Sie dabei eine Spritze (Injektion) in den Arm zum Einschlafen bekommen?	ja	nein
4. Haben Sie nach der Operation Beschwerden gehabt?	ja	nein
5. Wenn ja, welche? _____		
6. Sind Sie überempfindlich auf irgendwelche Medikamente? (Überempfindlichkeit äußert sich in Nesselsucht, Juckreiz, Hautrötung Schwellungen)	ja	nein
7. Wenn ja, auf welche Medikamente? _____		
8. Sind Sie überempfindlich auf irgendeinen Stoff? (Farbstoffe, Kosmetika, Nahrungsmittel, z.B. Erdbeeren)	ja	nein
9. Wenn ja, auf welchen? _____		
10. Leiden Sie unter Heuschnupfen?	ja	nein
11. Leiden Sie an Asthma?	ja	nein
12. Sind obengenannte Leiden in Ihrer engeren Familie bekannt?	ja	nein
13. Hatten Sie als Kind Milchschorf?	ja	nein

Bitte, unterstreichen Sie das jeweils Richtige und beantworten Sie die Fragen möglichst genau.

Am Ende der Arbeit danke ich Herrn Professor Dr.A. DOENICKE für die Überlassung des Themas, für den immer freundlichen Rat, für die Förderung bei der Ausführung der Arbeit.

Herrn Dr.med. GESING möchte ich für seine ständige Unterstützung und Hilfe bei der Bearbeitung des Themas danken.

LEBENSLAUF

Am 16. Mai 1945 wurde ich in Kempten im Allgäu als Tochter des praktischen Arztes Dr.Georg Vogel und seiner Ehefrau Betty, geb. Stork, geboren.

Vom September 1951 bis Juli 1955 besuchte ich in Kempten die Volksschule. Meine Reifeprüfung legte ich 1964 an der Hildigardis-Schule in Kempten ab.

Im Wintersemester 1964/65 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München. Dort legte ich im April 1967 die ärztliche Vorprüfung und im Juni 1970 das medizinische Staatsexamen ab.

Meine Medizinalassistentenzeit leistete ich auf der chirurgischen und internen Abteilung des Krankenhauses Nymphenburg sowie in der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universität München ab.